

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1936

THÈSE

N°

113

POUR

LE DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

(MENTION MÉDECINE)

PAR

Ebrahim LATIFI

Né le 12 février 1905, à Téhéran (Iran)
Ancien élève de l'École du Service de Santé Militaire
et de l'École d'application du Val-de-Grâce

Contribution à l'Étude
de
l'Utilisation thérapeutique
des
Matières colorantes synthétiques

Président : M. L. TANON, Professeur.

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUBE & C^{te}, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

—
1936

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1936

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

(MENTION MÉDECINE)

PAR

Ebrahim LATIFI

Né le 12 février 1905, à Téhéran (Iran)
Ancien élève de l'École du Service de Santé Militaire
et de l'École d'application du Val-de-Grâce

Contribution à l'Étude
de

l'Utilisation thérapeutique

des

Matières colorantes synthétiques

Président : M. L. TANON, Professeur.

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUVE & C^{ie}, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

1936

DOYEN.. G. ROUSSY

I. — PROFESSEURS

MM.

Anatomie	ROUVIÈRE.
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	DESGREZ.
Bactériologie	R DEBRÉ.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	BAUDOUIN.
Pathologie chirurgicale	CHEVASSU.
Anatomie pathologique	ROUSSY.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	HARVIER.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LAIGNEL-LAVASTINE.
Pathologie expérimentale et comparée	FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	Maurice VILLARET.
	LOEPER.
Clinique médicale	CARNOT.
	CLERC.
	Marcel LABBÉ.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBoullet.
Clinique des maladies des enfants	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE.
	CUNEO.
Clinique chirurgicale	GOSSET.
	GRÉGOIRE.
	LENORMANT.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	MARION.
	BRINDEAU.
Clinique d'accouchements	COUVELAIRE.
	JEANNIN.
Clinique gynécologique	N...
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBRÉDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	RATHERY.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	SERGENT.
Clinique de la tuberculose	BEZANÇON.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	MATHIEU.
	HOVELACQUE.
	MULON.
Professeurs sans chaire	OLIVIER.
	VERNE.
	MOCQUOT.

II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

BÉNARD (H.) .. Pathologie médicale.
BERNARD (E.).. Pathologie médicale.
BOULIN Pathologie médicale.
BULLIARD Histologie.
CATHALA Pathologie médicale.
CHEVALLIER .. Pathologie médicale.
DOGNON Physique.
FEY Urologie.
GALLIARD Parasitologie.
GASTINEL Bactériologie.
DE GAUDART D'ALLAINES.. Pathologie
 chirurgicale.
GAYET Physiologie.
GIROUD Histologie.
HAGUENAU ... Pathologie médicale.
HALPHEN Oto-rhino-laryngologie.
HAZARD Pharmacologie.
HUGUENIN Anatomie pathologique.
JOANNON Hygiène.
LABBÉ (Henri).. Chimie biologique.
LACOMME Obstétrique.

MM.

LANTUÉJOUL .. Obstétrique.
LAROCHÉ (G.).. Pathologie médicale.
LEMAIRE Pathologie expérimentale.
LEVEUF Pathologie chirurgicale.
M^{lle} J. LÉVY.... Pharmacologie.
LÉVY-VALENSI. Neurologie et Psychiâtrie.
MOREAU Pathologie médicale.
MOULONGUET.. Pathologie chirurgicale.
MOUQUIN Pathologie médicale.
OBERLING Anatomie pathologique.
PETIT-DUTAILLIS. Pathologie chirurgicale.
PIÉDELIEVRE .. Médecine légale.
PORTES Obstétrique.
RICHET Physiologie.
SANNIÉ Chimie biologique.
SÈNÈQUE Pathologie chirurgicale.
TROISIER Pathologie expérimentale.
TURPIN Pathologie médicale.
VIGNES Obstétrique.
WILMOTH Pathologie chirurgicale.
Justin BESANÇON. Hydrologie.

III — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM.

ALGLAVE Pathologie chirurgicale.
BUSQUET Pharmacologie.
CHAILLEY-BERT.. Physiologie.

MM.

LEROUX Anatomie pathologique.
NEVEU-LEMAIRE. Parasitologie.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT

MM.
ABRAMI.
ALAJOUANINE.
AUBERTIN.
BRULÉ.
CHABROL.
CHIRAY.
DONZELOT.
DUVOIR.
LIAN.
VALLERY-RADOT
(Pasteur).
SÉZARY.

Clinique médicale.

MM.
BASSET.
BROCQ.
CADENAT.
GATELLIER.
HEITZ-BOYER.
MOURE.
QUÉNU.
SCHWARTZ.
VELTER.

Clinique chirurgicale.

MM.
ÉCALLE.
GUÉNIOT.
LE LORIER.
LÉVY-SOLAL.
METZGER.

Clinique obstétricale.



V. — CHARGÉS DE COURS

MM.
CHAILLEY-BERT, agrégé ... Éducation physique.
LEDOUX-LEBARD Radiologie clinique.
WEIL-HALLÉ Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A SA MAJESTÉ IMPÉRIALE
RÉZA SCHAH PAHLAVI

*Notre auguste souverain qui fut l'organi-
sateur de l'Iran moderne.
Hommages les plus respectueux.*

A LA MÉMOIRE DE MON PÈRE

Trop tôt enlevé à notre affection.

A MA MÈRE

*Faible témoignage de sincère affection
et de profonde reconnaissance pour tout ce
qu'elle a fait pour moi.*

A MES FRÈRES

A MA SOEUR

A MON ONCLE

Par son attention particulière et son grand désir à notre éducation, il fit tout ce qu'il a été dans son pouvoir pour faciliter notre tâche.

A MON COUSIN

LE DOCTEUR M. LATIFI

En gage de notre solide amitié.

A TOUS LES MIENS

A NOTRE PRÉSIDENT DE THÈSE

M. LE PROFESSEUR TANON

Professeur d'Hygiène et Médecine préventive
Professeur de Clinique coloniale
Conseiller technique du Ministre de la Santé publique
Inspecteur général des Services techniques d'Hygiène
de la Préfecture de Police
Membre de l'Académie de médecine
Officier de la Légion d'honneur

*Tous nos remerciements pour le grand
honneur qu'il nous a fait en acceptant la
présidence de notre thèse.*

A M. LE COLONEL RIAZI

Ancien Attaché militaire de l'Iran à Paris
et Chef de la Mission militaire Iranienne

*Il a été pour nous un chef bienveillant
et plein d'affection.*

*Nous le prions de bien vouloir accepter
l'assurance de notre très respectueuse re-
connaissance.*

A M. LE COMMANDANT MOAREFI

Attaché militaire de l'Iran à Paris
Chef de la Mission militaire Iranienne

*Nous le remercions de ses conseils tou-
jours bienveillants ; qu'il veuille accepter
notre reconnaissance .*

A M. LE MÉDECIN GÉNÉRAL INSPECTEUR LANNE

Ancien Directeur de l'Ecole du Service de Santé Militaire
Ancien Président du Comité consultatif de Santé
Grand officier de la Légion d'honneur
Croix de guerre

A M. LE MÉDECIN GÉNÉRAL LÉVY

Ancien Directeur de l'Ecole du Service de Santé Militaire
Directeur de l'Ecole d'Application du Service de Santé Militaire
(Val-de-Grâce)
Officier de la Légion d'honneur
Croix de Guerre

A M. LE COMMANDANT JAME

Professeur du Service de dermato-syphilographie
et des Laboratoires de Microbiologie de l'Hôpital Militaire
du Val-de-Grâce

*Nous avons été toujours reçu dans son
Service avec un accueil bienveillant et nous
n'oublierons jamais ses conseils si clairs et
parfaits ; qu'il veuille bien trouver ici le
témoignage de notre profond respect.*

A TOUS NOS MAITRES DE LA FACULTÉ
DE MÉDECINE DE LYON

A TOUS NOS MAITRES DE LA FACULTÉ
ET HOPITAUX DE PARIS

A TOUS NOS MAITRES
DES HOPITAUX MILITAIRES
« DESGENETTES » ET « VAL-DE-GRACE »

A TOUS CEUX QUI NOUS ONT GUIDÉ
DANS NOTRE TRAVAIL

A TOUS MES CAMARADES IRANIENS ET FRANÇAIS

Au moment où nous arrivons au terme de notre tâche, c'est pour nous un devoir très agréable de remercier tous ceux dont les conseils ont grandement facilité notre tâche.

Nous exprimons toute notre reconnaissance à la France. Pendant longtemps, à travers nos rêves enfantins, nous avons souhaité de trouver l'occasion de visiter ce pays d'espoirs et de rêves pour cueillir ses fruits scientifiques. Voilà notre grand désir réalisé, nous ne pourrons jamais assez apprécier tous les biens dont nous avons été entouré pendant tout notre séjour sur cette chère terre de France.

En emportant un rayon de sa culture dans notre cher pays, l'Iran, nous souhaitons de pouvoir le présenter à tous les nôtres dans toute sa beauté.

Contribution à l'Étude
de l'Utilisation thérapeutique
des Matières colorantes synthétiques

Avant-propos.

Il n'y a aucune conquête de la science moderne qui en démontre davantage la force créatrice que celle de la chimie organique des synthèses. Il y a peut-être des domaines où l'homme a dévoilé plus de secrets, où l'observation, l'expérimentation et le raisonnement ont résolu des problèmes plus ardues, mais il n'y en a aucun où l'on ait créé plus de choses nouvelles et surprenantes. Dans l'espace de moins d'un siècle on a réalisé la synthèse non seulement d'un grand nombre de corps organiques connus, mais on a aussi et surtout donné naissance à des milliers de corps nouveaux, n'existant pas dans la nature et doués de propriétés diverses permettant leur utilisation dans les branches les plus variées de l'activité humaine.

Une des branches qui a le plus bénéficié des synthèses chimiques est incontestablement l'industrie des matières colorantes. Cette industrie dispose actuellement d'une gamme de substances dont on ne peut avoir aucune idée lorsqu'on n'a pas parcouru les

ouvrages spécialisés. Nous n'insistons pas ici, bien entendu, sur l'intérêt industriel de ce progrès, mais il est indispensable de chercher une relation entre l'essor de la chimie des matières colorantes et la naissance et l'évolution de la chimiothérapie.

Certes, il peut paraître actuellement un peu artificiel de distinguer nettement les matières colorantes des substances qui ne communiquent aucune couleur aux tissus. Si nous avons choisi les premières comme objet de notre travail, c'est pour plusieurs raisons qui nous paraissent valables.

Il y a tout d'abord le fait que les origines de la chimiothérapie se rattachent étroitement à la théorie de la teinture. Nous verrons plus loin que les premiers corps utilisés par Ehrlich et Shiga, comme par Nicolle et Mesnil, étaient des matières colorantes. C'est en réfléchissant sur la fixation élective de certains corps sur les textiles végétaux et animaux que les promoteurs de la chimiothérapie ont soupçonné leur action microbicide.

Il importe en effet de distinguer les matières *colorées* des matières *colorantes*. Toute matière colorée ne communique pas nécessairement sa coloration aux éléments organiques avec lesquels elle est mise en contact. Il y a là un processus de *fixation* qui explique probablement aussi bien les propriétés tinctoriales de la substance que son action thérapeutique.

Il n'est donc peut-être pas aussi illogique de mettre à part les matières colorantes qu'il peut paraître au premier abord.

Nous n'envisageons dans ce travail que les matières colorantes organiques et synthétiques. Ceci nous permet d'éliminer les sels minéraux, comme les sels de cuivre, de mercure, etc., considérés parfois comme matières colorantes et aussi les substances colorantes naturelles comme l'hémoglobine, la chlorophylle, le carotène, etc., dont l'utilisation est basée sur des principes différents.

Les corps que nous étudierons dans ce travail ont trouvé un emploi thérapeutique grâce à leur action bactéricide et parasiticide. Leur étude constitue un des chapitres les plus importants de la chimiothérapie et un chapitre qui est sans cesse en train de se compléter, grâce à la synthèse de corps nouveaux.

*
* *
*

Nous suivrons dans notre travail le plan que voici :

- I. Historique de la chimiothérapie des matières colorantes.
- II. Théorie de l'action thérapeutique des colorants.
- III. Nitro- et nitroso-dérivés.
- IV. Corps azoïques.
- V. Dérivés du di- et triphénylméthane.
- VI. Dérivés quinoniminiques.
- VII. Dérivés de la cyanine.
- VIII. Dérivés de l'acridine.
- IX. Domaine d'action des matières colorantes.

CHAPITRE I

Historique de la chimiothérapie des matières colorantes.

Avant d'aborder l'étude de l'évolution des idées sur l'action thérapeutique des matières colorantes, il s'agit de se mettre d'accord sur ce qu'il convient d'entendre par chimiothérapie : l'étude thérapeutique des matières colorantes n'étant qu'une branche de celle-ci, suivant la définition que donne Tiffeneau : la chimiothérapie est « la science qui embrasse toutes les recherches systématiques ayant pour objet la découverte de nouveaux médicaments chimiques non seulement en vue de leur action curative dans les diverses maladies, infectieuses ou non, mais encore en vue de leurs effets sédatifs sur les symptômes qui accompagnent ces maladies ». D'après Wright, la logique exige que « the name chemotherapy belongs, of course, by right, to every forme of chemical treatment », cependant cet auteur réserve ce nom à la « specific parasitocidal chemotherapy ».

Certes, cette discussion sur l'étendue du domaine de la chimiothérapie ne touche guère notre sujet

puisque toute utilisation des matières colorantes relève de la thérapeutique anti-infectieuse et antiparasitaire. Il y a cependant un point qui, à notre avis, mérite d'être souligné, c'est l'importance de la composition chimique du médicament par rapport à son action curative. Quel que soit son domaine d'activité, *la chimiothérapie est la science des relations entre la composition chimique des médicaments et leur activité thérapeutique.*

* * *

La chimiothérapie proprement dite n'a donc pu naître qu'à partir du moment où la thérapeutique avait à sa disposition des séries de corps chimiquement voisins dont l'action médicamenteuse pouvait donc être mise en relation avec les particularités de structure. De là, dire que les travaux des précurseurs d'Ehrlich sont nuls serait d'une injustice et d'une ingratitude flagrantes.

Dans l'ensemble, on peut diviser l'évolution de nos connaissances sur les médicaments chimiques en trois périodes.

a) Une période *empirique* où l'on appliquait divers corps d'origine minérale, végétale ou animale pour ainsi dire au hasard ou en se basant sur des traditions populaires. Les faits les plus importants de cette période sont l'utilisation du mercure dans la syphilis, l'emploi de l'écorce de quinquina dans le paludisme, la discussion autour des dérivés de l'antimoine, etc.

Très peu de matières colorantes ont été utilisées pendant cette période empirique. Notons l'emploi thérapeutique de l'indigo naturel dans les abcès et ulcères (Fische et Schlossberger).

b) La période *analytique* comprend le lent travail de préparation de la chimiothérapie proprement dite, qui consistait à isoler des produits empiriquement utilisés certains principes actifs chimiquement définis. L'événement le plus important de cette période est la découverte de la quinine en 1820 par Pelletier et Caventou.

c) La période *synthétique*, qui est celle de la chimiothérapie proprement dite telle que nous l'avons définie plus haut, débute avec Ehrlich qui doit en être considéré le fondateur. Ehrlich a eu cependant de nombreux précurseurs. La première matière colorante synthétique utilisée en thérapeutique semble être l'acide picrique, découvert par Haussmann en 1771. Les dérivés synthétiques du triphénylméthane ont été préconisés dès 1890 par Stilling comme antiseptiques locaux.

C'est à partir de 1904 que s'échelonnent les travaux d'Ehrlich et de ses collaborateurs sur l'action trypanocide du bleu de trypan et du rouge de trypan. En 1906 et 1907, Nicolle et Mesnil ont publié des travaux sur toute une série de colorants dérivés de la benzidine.

Le mouvement étant ainsi déclenché, le nombre de substances étudiées et préconisées allait sans cesse en croissant. Des classes nouvelles de colorants furent introduites en thérapeutique. Parmi les plus importants, les couleurs d'acridine étaient étudiées par Ehrlich en 1907.

Nous ne pouvons que mentionner quelques noms parmi les auteurs modernes qui se sont occupés de la question : en France c'est avant tout Fourneau, dans les pays anglo-saxons Wright, dans les pays de langue allemande Oswald, Morgenroth, etc.

La période synthétique de la thérapeutique chimique devrait être subdivisée en une étape bactériologique et une étape physiologique. En effet, pendant une première période, on ne se préoccupait que de l'action microbicide des substances ; ce n'est que plus récemment que l'on cherche à étudier leur mode d'action par une modification apportée dans le terrain de l'individu malade.

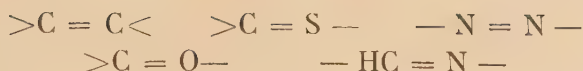
CHAPITRE II

Théorie de l'action thérapeutique des colorants.

On sait qu'Ehrlich, lorsqu'il fonda la chimiothérapie, élaborâ une théorie très générale, basée sur la nature chimique de la spécificité. Cette théorie est analogue à celle de la teinture. Nous avons déjà dit qu'une matière colorée n'est pas nécessairement une matière colorante, il lui manque une propriété essentielle qui est le pouvoir de se fixer sur un tissu.

Or, il semble bien que ces deux propriétés, la coloration et le pouvoir de fixation, dépendent de fonctions chimiques distinctes. Dans toute matière colorante il existe d'une part un groupement *chromophore*, substratum de la couleur, et d'autre part un groupement *auxochrome* qui permet à la fonction chromophore de se fixer.

La nature chimique des groupements chromophores a été étudiée par de nombreux auteurs. Ses caractères les plus importants sont la polyvalence et la non-saturation. Voici les groupements les plus connus :



Plus la molécule qui porte ces groupements est riche en carbone, plus la substance est douée de propriétés colorantes. Il est à noter aussi la nécessité absolue de la présence d'un ou plusieurs noyaux cycliques, généralement hexagonaux.

Les groupements auxochromes constituent les chaînes latérales de la molécule. Ils lui donnent un caractère acide ou basique, facilitant l'ionisation, qui semble être la condition *sine qua non* de la fixation. Presque tous les groupements auxochromes contiennent une ou plusieurs fonctions amines.

Telle est la théorie de la teinture et, comme nous allons voir dans un instant, la théorie de l'action microbicide est calquée sur elle. Ehrlich suppose que dans chaque molécule de l'agent chimiothérapique il y a un groupement toxique pour le microbe, c'est le groupement *toxophore*, correspondant au groupement chromophore d'une matière colorante. Cependant, ce corps toxique ne saurait atteindre le microbe si sa fixation n'était facilitée par un groupement *haptophore* (le pendant du groupement auxochrome) fixateur.

En modifiant le vieil adage, Ehrlich disait : « Corpora non agunt nisi fixata ». Il basait même la notion de la spécificité sur le groupement fixateur. On sait l'immense fortune qu'a eue cette théorie et comment elle a servi à expliquer l'immunité (l'anticorps étant le groupement toxophore se fixe sur l'antigène par l'in-

termédiaire du groupement haptophore que représente le complément) et toutes les actions médicamenteuses sur l'organisme. Malgré la grande vogue dont elle a joui, la conception d'Ehrlich est à peu près abandonnée aujourd'hui. Faut-il conclure de là que toutes les découvertes basées sur ce principe reconnu faux doivent être considérées comme nulles? Loin de là. La chimiothérapie n'est pas le résultat d'une spéculation théorique, elle est fondée sur des méthodes d'observation précises.

Nous n'insistons pas sur ces méthodes dont la description nous entraînerait trop loin. Qu'il suffise de montrer que la première épreuve qu'on fait subir à une substance, c'est la recherche de son pouvoir bactéricide *in vitro*. Wright a montré récemment qu'il ne suffisait pas de mettre au contact les microbes et le corps à étudier dans un milieu artificiel. Bien des corps se montraient dépourvus de toute activité lorsqu'on ajoutait au milieu du sérum ou du sang total.

D'ailleurs, les épreuves *in vivo* sont beaucoup plus importantes. On sait qu'il existe des agents chimiothérapiques puissants qui ne montrent aucune action *in vitro*. C'est en partant de ces faits qu'on a été obligé de réviser les notions classiques. Ehrlich lui-même connaissait ces faits, mais il les expliquait par une transformation chimique que l'agent thérapeutique subissait dans l'organisme. D'autres ont repris ces faits et ont tenté de fournir des explications. On a supposé ainsi que les agents chimiothérapiques agissaient en provoquant la formation des anticorps (c'est

la cataphylaxie de Wright), en bloquant le système réticulo-endothélial et d'autres refuges microbiens (cataphorèse), en facilitant l'élimination des agents pathogènes, etc. Hilgermann pense que les agents bactéricides agissent en détruisant quelques microbes et ce sont les produits de désintégration de ceux-ci qui contribuent à créer un état d'immunité. Cet auteur préconise donc à la place de la « *therapie sterilisans magna* » d'Ehrlich la « *dosis destruens minima* » suffisante pour créer des conditions défavorables à la persistance de l'agent infectieux.

Nous ne pouvons étudier ici en détail tous les faits qui concernent le mode d'action des agents chimiothérapiques. Il ne semble pas qu'on puisse donner un mécanisme unique. Nous y reviendrons à propos de chaque catégorie de corps.

* * *

Après ces préliminaires théoriques, nous allons reprendre maintenant l'étude des matières colorantes utilisées en chimiothérapie. Nous les avons classées par catégories chimiques, pour mieux montrer le rapport de leur action thérapeutique avec leur structure chimique.

Nous nous sommes basé sur la classification chimique des matières colorantes synthétiques établie par F. Mayer :

- 1° *Nitro-dérivés* ;
- 2° *Nitroso-dérivés* ;
- 3° *Dérivés azoïques* ;
- 4° *Dérivés du di- et triphénylméthane (groupe de l'aniline)* ;
- 5° *Dérivés de la quinonimine* ;
- 6° *Dérivés soufrés* ;
- 7° *Dérivés de la cyanine* ;
- 8° *Dérivés de l'acridine* ;
- 9° *Dérivés anthraquinoniques* ;
- 10° *Matières indigoïdes.*

Seuls les groupes imprimés en italiques nous intéresseront dans cette étude.

CHAPITRE III

Nitro- et nitroso-dérivés.

Il s'agit d'un groupe relativement peu important dans lequel on n'a trouvé jusqu'ici aucun agent chimiothérapique très remarquable. Nous aurons à insister surtout sur deux corps, un nitro-dérivé : l'acide picrique et un nitroso-dérivé : le vert naphtolé.

ACIDE PICRIQUE OU TRINITROPHÉNOL.

Nous avons déjà vu que l'acide picrique est non seulement la première matière colorante synthétique, mais aussi le premier agent chimique synthétique utilisé en thérapeutique. Nous n'insistons pas sur son emploi comme topique dans les brûlures et aussi comme antiseptique. Sa première utilisation était comme anthelmintique sous forme de *vin picriqué*, contenant 1 gr. d'acide picrique pour 1 litre de vin blanc. Sa toxicité n'a pas permis d'étendre cet usage.

Plus récemment, un certain nombre de travaux préconisent l'emploi de l'acide picrique soit pour des lavages urétraux dans la blennorragie (Mason), soit dans le paludisme. Parmi les anciennes préparations de qui-

nine on signale un picrate, de composition mal définie. Clark a repris l'étude de l'acide picrique seul dans le paludisme et l'ayant expérimenté dans dix mille cas prétend avoir obtenu des résultats supérieurs à ceux que donne la quinine.

L'étude expérimentale sur les trypanosomes a été faite par Röhl en 1911 et par Rosenthal et Imm en 1920. Ces auteurs concluent à une légère action chez les animaux qui reçoivent du picrate d'ammoniaque sous-cutané.

VERT NAPHTOLÉ.

C'est le sel ferreux du 1-nitroso- 2 naphtol- 6 sulfate de soude. On a surtout cherché son action dans le cancer expérimental de la souris. Fischer-Wasels aurait constaté la guérison de ces tumeurs, mais au prix de la mort des animaux. Marsh et Simpson n'ont pu confirmer ces faits.

AUTRES DÉRIVÉS NITROSÉS.

L'heptanitroso-trithio-tétraferriate de potassium a été étudié par Krauss et Collier qui ont constaté son action microbicide *in vitro* vis-à-vis du streptocoque à la concentration de 1 p. 100.000.

Certains nitro-dérivés simples comme la paranitraniline ou la paranitrophénylhydrazine ont été étudiés par Kuroya dans la tuberculose expérimentale et se sont révélés d'une certaine efficacité.

CHAPITRE IV

Corps azoïques.

Les colorants azoïques comprennent un groupe très important de substances utilisées en chimiothérapie. On sait que le groupement caractéristique de ces corps est $\text{— N} = \text{N —}$. Lorsque les deux liaisons libres sont occupées chacune par un noyau aromatique, il s'agit d'un composé azoïque. Si l'une des fonctions seulement est en rapport avec un noyau cyclique et l'autre avec une chaîne linéaire, il s'agit d'un composé diazoïque. D'un autre côté on distingue des corps monoazoïques dans lesquels le groupement $\text{— N} = \text{N —}$ n'existe qu'une fois et des composés bisazoïques où ce groupement se trouve deux fois.

Les *monoazoïques* n'étaient représentés jusqu'ici que par des substances peu importantes, comme la chrysoidine, le jaune d'aniline, la benzopurpurine, etc. Tout récemment, les travaux de Domagk ont fait connaître un nouvel azoïque qui a fait l'objet de travaux expérimentaux intéressants de Levaditi et Vaisman. Nous étudierons successivement ces corps.

CHRYSOÏDINE.

C'est le chlorhydrate de diaminoazobenzène, étudié par Ehrlich, puis par Weber, qui ont trouvé qu'il possédait une action trypanocide très marquée. Plus récemment Neave et aussi Balfour ont relaté des cas cliniques de maladie du sommeil guéris par la chrysoïdine.

JAUNE D'ANILINE.

Le jaune d'aniline est le chlorhydrate de diaminoazotoluène. Son action et les résultats cliniques obtenus sont analogues à ceux de la substance précédente.

PRONTOSIL ET RUBIAZOL.

Il s'agit de corps découverts et utilisés à peu près simultanément par Domagk en Allemagne et par Girard en France. Le Prontosil est le chlorhydrate de 4-sulfamido-2,4-diamino azobenzène. Le Rubiazol semble avoir une composition légèrement différente, c'est sans doute le 4-sulfamido-phénylazo-3,5-diaminobenzoate de sodium. D'après un grand nombre d'auteurs qui en ont fait l'expérience, ces composés posséderaient une action spécifique énergique dans les infections streptococciques expérimentales (Levaditi et Vaisman) et aussi humaines (Gmelin ; Klee et Roemer). Bingold signale même des résultats obtenus dans la maladie de Hodgkin.

* * *

Les *disazoïques* utilisés en chimiothérapie appartiennent tous au groupe de la benzidine. Nous avons déjà vu que ces colorants ont été les premiers étudiés par Ehrlich et par Nicolle et Mesnil. Ils appartiennent presque tous au groupe de la benzidine et sont pourvus avant tout d'un pouvoir trypanocide.

ROUGE TRYPAN.

C'est le benzidine-orthomonosulfite, disazo-bis-2-naphtylamine-3,6-disulfite de sodium. Ehrlich et Shiga ont constaté leur action *in vivo* sur le trypanosome. Chez l'homme, le rouge trypan a été utilisé dans la maladie du sommeil. Il ne semble pas agir contre trypanosoma *Cruzi*. *In vitro*, le rouge trypan semble dépourvu de toute activité.

Le rouge trypan peut être utilisé par voie buccale comme préventif. Laveran, puis Brumpt et Wurtz ont montré que la combinaison du rouge trypan avec l'arsenic est beaucoup plus active que la matière colorante seule.

BLEU TRYPAN.

C'est également l'un des premiers colorants utilisés. D'après Nicolle et Mesnil, le tolidine-disazobis-1-amino-8-naphtol-3,6-disulfite de soude serait plus actif que le rouge trypan contre la plupart des try-

panosomiasés expérimentales de l'animal ; par contre son activité contre trypanosoma gambiense est moindre. Le bleu trypan est utilisé avec le plus grand succès dans les piroplasmoses animales.

Tout récemment, un certain nombre de travaux ont montré l'efficacité du bleu de trypan dans certaines infections par virus neurotropes chez l'homme. Ainsi, Laignel-Lavastine et Sterne, puis Pollet ont signalé les bons effets de ce colorant dans les séquelles d'encéphalite. Lévy-Frankel l'a utilisé avec succès dans certains herpès récidivants.

Nous n'insistons pas sur les diverses combinaisons du bleu de trypan avec l'iode (préconisée par Hirschfelder et Winternitz contre le pneumocoque et par De Witt contre la tuberculose) avec les acides biliaires (Theiler), etc.

BENZOPURPURINE.

C'est le benzidine-disazo-bis-2 naphtylamine-3,6-disulfite de sodium. C'est un dérivé simplifié du rouge trypan. La benzopurpurine est moins soluble et aussi moins active que le rouge trypan.

BLEU DIAMINE.

C'est le dérivé benzidinique qui correspond au bleu trypan qui, comme nous l'avons vu, appartient au groupe de la tolidine. Il semble que l'adjonction des deux restes de méthyle rende le bleu trypan plus actif que n'est le bleu diamine.

BLEU AFRIDOL.

Nicolle et Mesnil ont trouvé que c'est l'orthodichloro-benzidine-disazo-bis-1-amino-8-naphtol-3,6-disulfite de sodium qui était la matière colorante la plus efficace dans les trypanosomiasés expérimentales. Une seule injection suffit pour stériliser une souris inoculée par les agents pathogènes du nagana.

VIOLET AFRIDOL.

Le violet Afridol est la première substance chimiothérapique dérivée de l'urée. Son activité dans les trypanosomiasés expérimentales est moindre que celle du bleu trypan ou du bleu Afridol, mais, par contre, il semble plus efficace contre la maladie du sommeil. Son principal intérêt est d'avoir ouvert la voie à des synthèses nouvelles dont est sortie l'agent thérapeutique le plus actif que nous possédions actuellement contre la trypanosomiasé humaine : le Bayer 205 (Germanine) ou Fourneau 309 (Moranyl).

En effet, ces deux produits sont des urées bisubstituées : le violet Afridol est le para-aminophénylazo-1-amino-8-naphtol 3,6-disulfite de sodium, le Moranyl est le métaaminobenzoyl-métaamino-paratoluyll-1-1 naphtylamine-4, 6, 8-trisulfite de sodium ; tous les deux étant des dérivés symétriques de l'urée (R-NH-CO-NH-R).

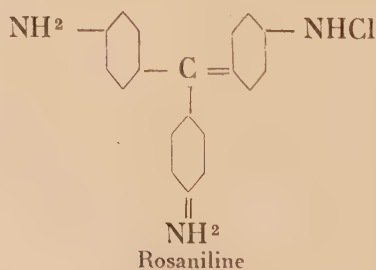
CHAPITRE V

Dérivés du di- et triphényl-méthane.

C'est le groupe qui comprend le plus grand nombre de matières colorantes actuellement utilisées en thérapeutique. Nous ne pouvons décrire que les principales d'entre elles. En suivant un récent travail de Fairbrother et Renshaw, nous donnerons comme exemple du rapport du pouvoir bactéricide avec la constitution chimique une série de corps comprenant le bleu d'aniline, le bleu Victoria, le violet de méthyle, le vert brillant, le vert malachite et l'auramine.

VIOLET DE MÉTHYLE.

Les auteurs ci-dessus partent de cette substance qui est un dérivé penta- ou hexaméthylé de la rosaniline :



Ce corps est utilisé depuis 1890 comme antiseptique externe et aussi par voie interne dans le paludisme.

Fairbrother et Renskav ont montré que lorsqu'on complique le molécule de rosaniline, le pouvoir bactéricide diminue.

BLEU VICTORIA.

Il en est ainsi du bleu Victoria, dans lequel la molécule de rosaniline porte non seulement des restes de radical méthyle, mais aussi des noyaux cycliques. C'est en effet un mélange de phényltétraméthylrosaniline et de naphtylpentaméthylrosaniline. Or, son pouvoir bactéricide est notablement moindre.

BLEU D'ANILINE.

Ce pouvoir est encore diminué par la substitution de deux phénols symétriques ou même de trois phénols, sans restes de phényle, ainsi que cela se passe dans le bleu d'aniline.

VERT BRILLANT.

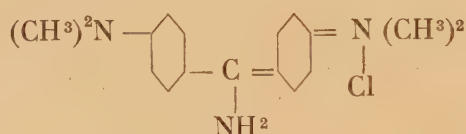
Par contre, lorsqu'on simplifie la molécule de rosaniline, en y supprimant une amine, comme dans le vert brillant, le pouvoir bactéricide augmente. Le vert brillant, d'après P. May, est un antiseptique externe puissant.

VERT MALACHITE.

Ce corps a une composition analogue au précédent et son action bactéricide est sensiblement la même.

AURAMINE.

Dans ce corps, la molécule de rosaniline est amputée d'un noyau hexagonal :



Ainsi simplifiée, l'auramine serait l'un des corps les plus fortement bactéricides, d'après Dyson.

*
* *
*

En marge de cette série, nous mentionnons celle qui va de la fuchsine au violet de gentiane.

FUCHSINE.

La fuchsine est la monométhylrosaniline. Elle a été préconisée dans le traitement de certaines tuberculoses externes, en particulier des fistules, sous forme de solution de Ziehl qui est de la fuchsine phéniquée.

FUCHSINE ACIDE.

C'est le rosanilinetrisulfite acide de sodium. On a montré son action dans la tuberculose expérimentale du cobaye et aussi contre le paludisme (Simone).

TRYPAROSANE.

Ce produit, représentant la rosaniline orthochlorée, a été expérimenté dans la tuberculose humaine et dans les rhumatismes infectieux, surtout gonococcique (Lewaschew). Dans les septicémies expérimentales de la souris, son action a été trouvée remarquable, même après blocage du système réticulo-endothélial (Kritschewski).

VIOLET DE GENTIANE.

Cette matière colorante est un mélange de diverses rosanilines substituées par des radicaux linéaires ou cycliques. Le violet de gentiane a été préconisé dans diverses septicémies, surtout streptococciques et staphylococciques. Magdelaine et Sergent, puis Carrière et Martin préconisent l'injection intraveineuse de ce colorant dans des septicémies d'origine auriculaire. Ces auteurs ont signalé plusieurs observations de guérison complète après ce traitement. Loeper signale les résultats que l'on obtient avec le violet de gentiane comme antiseptique urinaire. Une de ses indications semble être la maladie d'Osler. Jausion et ses collaborateurs pensent que le violet de gentiane a une action élective pour les microbes « prenant le Gram » ; s'opposant ainsi aux couleurs d'acridine qui agissent surtout sur les microbes à Gram négatif.

Le professeur Tanon et H. Cambessédès ont montré le pouvoir empêchant du violet de gentiane contre le bacille diphtérique. Cette substance est supérieure

à toutes les autres préconisées jusqu'ici dans la désinfection des porteurs de germes, telles que oxyquinoléine, sulfarsénol et permanganate de potasse.

Récemment, Goinard, Mme Mondzain-Lemaire et Piétri ont signalé les bons effets de ce corps lorsqu'il est injecté dans l'artère afférente d'un membre atteint d'infection diffuse, comme un phlegmon diffus par exemple.

*
* . *

Une troisième série de corps comprend des matières colorantes de constitution chimique complexe, les unes étant encore des rosanilines substituées, les autres des dérivés de la fluorescéine.

BLEUISAMINE.

C'est le tri- β -naphtylrosaniline-trisulfite de sodium. Ce corps tire son intérêt du fait qu'il est le premier qui semble avoir une réelle action empêchante sur le développement de certaines tumeurs malignes (Kreuzwendedich et Seldam).

PYRONINE.

C'est un dérivé de la fluorescéine, sa composition est la suivante :



Les premiers essais ont été effectués par Ehrlich et Bauer qui ont constaté son action trypanocide très marquée.

ÉOSINE ET ÉRYTHROSINE.

Ces corps sont des fluorescéines bromées ou iodées. Ce qui est intéressant surtout, c'est leur mode d'action. D'après Risler et Foveau de Courmelles ces corps agissent par photosensibilisation, ainsi que les colorants acridiniques (voir chap. VIII).

FLAVUROL.

Ch. David a montré dernièrement la valeur de ce corps comme antiseptique urinaire. C'est la dibromo-oxy-mercuri-fluorescéine. Elle donnerait d'excellents résultats en applications locales sur les urétrites.

*
* *

Tels sont les principaux composés dérivés du di- et triphénylméthane utilisés en thérapeutique. Nous avons dû laisser sous silence un grand nombre d'autres encore qui ne sont pas actuellement couramment utilisés, mais qui se révéleront peut-être dans l'avenir d'une grande efficacité. D'ailleurs la série est loin d'être close et de nouvelles synthèses apportent sans cesse de nouveaux produits.

CHAPITRE VI

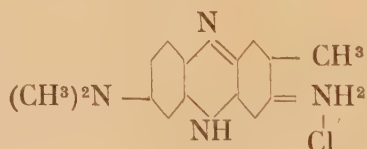
Dérivés quinoniminiques.

Parmi les nombreux groupes chimiques qui composent ces dérivés, trois nous intéressent seulement ici : les azines, les oxazines et les thiazines.

Les azines se rapprochent du dernier groupe que nous avons étudié, celui des dérivés de la fluorescéine ; leur composition chimique et leur mode d'action par photosensibilisation sont les principales raisons de cette parenté.

EURHODINE.

L'eurhodine ou rouge neutre a la composition suivante :



Alors que cette substance n'a aucune action sur le virus vaccin dans l'obscurité, à la lumière du jour elle tue ce virus, même à la concentration de 1 p. 1 million. Même en application locale, sous forme de

pommade, le rouge neutre empêche la formation des éléments vaccinaux.

SAFRANINE.

C'est un mélange de plusieurs fluorescéines substituées par des chaînes linéaires. On connaît surtout son action trypanocide.

INDULINE.

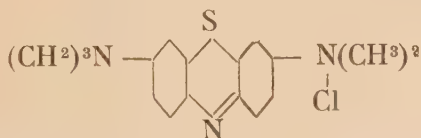
L'induline est un mélange de fluorescéines substituées par des chaînes cycliques. Hesse a constaté son action assez marquée contre le bacille de Koch.

NÉO-BLEU DE MÉTHYLÈNE.

C'est un composé oxazinique correspondant au bleu de méthylène avec l'addition d'un quatrième cycle. De Witt a constaté son activité marquée dans la tuberculose du cobaye.

BLEU DE MÉTHYLÈNE.

Le chlorure de tétraméthyl-diaminophénazo-thionium a été découvert par Caro en 1876. Sa formule est la suivante :



En 1891, Ehrlich et Guttman ont constaté ses

effets remarquables dans le paludisme. Il semble surtout actif dans la fièvre quarte.

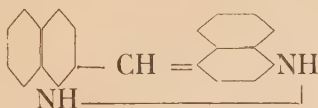
Pendant longtemps cependant le bleu de méthylène n'a été utilisé que comme antiseptique local ou tout au moins comme antiseptique urinaire par la bouche. Plus récemment, à la suite de Machoux, on a montré que ce colorant, utilisé seul ou avec le violet de gentiane, l'éosine, etc. donne des résultats tout à fait remarquables dans la lèpre. Il ne semble pas s'agir cependant d'une action microbicide spécifique. En effet, le mode d'action du bleu de méthylène doit être très complexe. On sait que c'est un corps doué d'un pouvoir oxydo-réducteur. Il se transforme très facilement en son leuco-dérivé et réciproquement. Garreton et Lecœur ont montré aussi que le bleu de méthylène possède une action sur le système neuro-végétatif. On peut donc admettre qu'il s'agit bien plus d'une modification du terrain que d'une action antiseptique proprement dite.

CHAPITRE VII

Dérivés de la cyanine.

Ces corps sont des nouveaux venus dans l'arsenal chimiothérapique, bien qu'on les connaisse depuis longtemps comme matières colorantes. Ce sont les travaux de Browning et d'Armitage qui les ont fait connaître.

Voici le noyau isocyanine qui leur sert de support :



Les principaux produits connus sont les suivants :

Iodométhylate de diméthylisocyanine ;

Iodoéthylate d'éthénoéthylisocyanine (rouge sensitol) ;

Iodopropylate d'éthénopropylisocyanine.

Ces trois produits semblent avoir une action spécifique contre le staphylocoque.

Une autre série serait encore plus puissante d'après Armitage et comprendrait en particulier :

Chlorométhylate de paraamino-anilméthénoquinoléine ;

Chlorométhylate de diméthylémino-2-méthyl-6-quinoléine.

D'après Tiffeneau, ces corps comptent parmi les bactéricides les plus puissants, tout au moins *in vitro*.

CHAPITRE VIII

Dérivés de l'acridine.

L'acridine est un noyau tricyclique azoté douée de propriétés colorantes puissantes. Voici sa formule :



Il nous est impossible d'en décrire tous les dérivés, contentons-nous de les citer : sinflavine, sanoflavine, proflavine, nitrate de diaminoacridine, isoflavine, orange d'acridine, phosphine brillante, jaune d'acridine, benzoflavine, chrysaniline, etc. Les principaux produits utilisés en France sont les suivants :

GONACRINE ET TRYPAFLAVINE.

La trypaflavine est le chlorométhylate de 3,6-diaminoacridine, dont l'action trypanocide a déjà été constatée par Ehrlich en 1912. On l'utilise également sous la forme de son chlorhydrate neutre (gonacrine). Ce sont surtout les travaux de Browning qui ont montré que la trypaflavine était un des antiseptiques

les plus puissants et possédait la supériorité d'agir aussi bien en présence de sérum, de pus et d'une façon générale de substances protéiques que dans les milieux artificiels. Burke a montré que la tryptaflavine est surtout active sur les microbes ne prenant pas le Gram, comme le gonocoque, le méningocoque, le mélitocoque et le bacillus abortus. Casper a montré qu'*in vitro* la tryptaflavine détruit le gonocoque à la concentration de 1 p. 10 millions.

RIVANOL.

C'est le lactate de diamino-éthoxyacridine. Il a été introduit en thérapeutique par Morgenroth et ses collaborateurs. Laqueur a montré que ce produit agit moins en présence du sérum, étant en cela différent de la tryptaflavine. Cependant, dans les milieux artificiels son action est beaucoup plus puissante que celle de la tryptaflavine, en particulier contre le streptocoque.

NITROACRIDINE.

Ce nom est porté par des produits qui sont des 6-nitro-9-aminoacridines substituées et qui auraient une action très puissante sur le streptocoque.

ATEBRINE.

C'est le dichlorhydrate d'une alkylamino-acridine dont la composition exacte est tenue encore secrète.

Ce serait l'un des médicaments les plus actifs qu'on possède contre le paludisme (Mühlens, Green).

* * *

Les dérivés acridiniques sont les matières colorantes qui jouissent actuellement de la plus grande faveur, surtout en France. On les utilise dans la méningococcémie (Blechmann et Lambey), dans la septicémie gonococcique (Jausion et ses collaborateurs), dans la fièvre de Malte (Lemierre), dans l'endocardite d'Osler, etc.

Il est difficile de baser la mesure de leur activité sur ce qu'on obtient *in vitro*, car ils agissent sans doute par photosensibilisation. On sait que les sujets qui ont reçu une injection de trypaflavine sont particulièrement sensibles aux rayons solaires et c'est cette sensibilité qui explique aussi, comme pour les dérivés de la fluorescéine, leur action microbicide.

Notons, par ailleurs, que c'est un produit dont la toxicité est encore peu connue et nombreux accidents ont été signalés à la suite de son utilisation.

CHAPITRE IX

Domaine d'action des matières colorantes.

Ce qui frappe immédiatement lorsqu'on étudie d'un peu près le progrès et les résultats de la chimiothérapie en général, c'est le contraste entre l'efficacité des produits dans les maladies à protozoaires et leur inefficacité dans les maladies microbiennes. Nous possédons actuellement des remèdes puissants contre la syphilis, le paludisme, les trypanosomiasés, les amibiases, etc. et nous sommes à peu près désarmés contre les grandes infections microbiennes.

On pourrait dire schématiquement que les maladies parasitaires relèvent de la chimiothérapie, alors que les maladies microbiennes ne sont accessibles qu'à l'immunothérapie (vaccins et sérums). Cependant, les expériences *in vitro* ne montrent pas de différences de comportement entre les deux catégories de micro-organismes. C'est donc *in vivo* que bactéries et protozoaires parasites ne présentent pas la même vulnérabilité.

Cette hypothèse est encore renforcée par le fait que

les matières colorantes comme la plupart des agents chimiothérapiques synthétiques constituent des antiseptiques externes remarquables. Leur activité ne devient douteuse ou même nulle que lorsqu'on tente de les utiliser contre les infections générales.

Cette vue un peu schématique peut être légèrement corrigée actuellement. S'il est vrai que les matières colorantes sont surtout actives dans les trypanosomiasés, les piroplasmoses, les spirilloses et dans le paludisme, nous possédons cependant quelques corps qui agissent contre le streptocoque, le gonocoque, le méningocoque, certains virus neurotropes et peut-être même contre le bacille de Hansen.

Il semble cependant que, malgré la si séduisante conception d'Ehrlich, il ne s'agit pas d'une action microbicide proprement dite, mais d'une modification de la réceptivité de l'organisme par l'intermédiaire de mécanismes variés comme la photosensibilisation, l'activation du système réticulo-endothélial, etc.

Conclusions.

1^o La théorie de la teinture a servi de base à la conception primitive de la chimiothérapie. Bien que cette conception soit aujourd'hui abandonnée, un nombre considérable de matières colorantes sont utilisées contre les parasites protozoaires et dans les infections microbiennes. Nous avons étudié les principaux représentants de chaque groupe chimique.

2^o Les colorants azoïques comprennent toute une série de corps parmi les premiers utilisés en thérapeutique : rouge trypan, bleu trypan, le violet Afridol sont encore actuellement en usage. Un dérivé azoïque récemment découvert semble être le remède spécifique des infections à streptocoque.

3^o Les dérivés du di- et triphénylméthane comprennent plusieurs séries de corps d'activité variable. Citons parmi les actifs l'auramine, le violet de gentiane et des dérivés de la fluorescéine

4^o Parmi les dérivés quinoniminiques, le rouge neutre et le bleu de méthylène sont pourvus de propriétés thérapeutiques intéressantes. Nous insistons,

en particulier, sur l'utilisation du dernier dans la lèpre.

5° Les plus utilisées des matières colorantes sont les dérivés de l'acridine, qui ont donné des résultats encourageants dans les gonococcies, les streptococcies, les méningococcémies et dans la fièvre de Malte.

6° Dans l'ensemble, les matières colorantes, comme d'ailleurs presque tous les agents chimiothérapiques, sont plus actives dans les affections dues aux protozoaires parasites (trypanosomiasés, piroplasmoses, spirilloses, paludisme, etc.) que dans celles qui sont déterminées par les bactéries. Les raisons semblent être les différences de comportement de ces deux catégories de micro-organismes *in vivo*. Cependant, quelques faits permettent d'espérer que la chimiothérapie peut étendre son domaine aux maladies infectieuses proprement dites.

Vu : le Président de la thèse,

TANON.

Vu : le Doyen de la Faculté,

A. ROUSSY.

Vu et permis d'imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris,

S. CHARLÉTY.

BIBLIOGRAPHIE

- Armitage, Gordon et Cohen.* — *Lancet*, 1929, 117, 968.
Blechnmann et Lambey. — *La Médecine*, 1931, 12, 637.
Browning Vohen et Gilbranson. — *Journ. Path. Bact.*, 1921, 21, 136.
Browning et Gilmour. — *Journ. Path. Bact.*, 1913, 18, 144.
Burke, Jessup et Philips. — *Journ. infant. Diseases*, 1928, 43, 131.
Dyson. — *The chemistry and chemotherapy*. Londres, 1928.
Erhlich. — *Experimental researches on specific therapeutics*. Londres, 1908.
Fairbrother et Renshaw. — *Journ. Soc. Chem. ind*, 1922, 41, 134.
Fischl et Schlossberger. — *Handbuch der Chemotherapie*. Leipzig, 1932.
Fourneau. — *Soc. Chimique de France*, 1925, 37, 1.
Garrelon et Lecœur. — *C. R. de la Soc. Biol.*, 1931, 107, 571.
Goinard, Mondzain-Lemaire et Piétri. — *Presse Méd.*, 16 janvier 1935.
Golovine. — *Soc. Pathol. exotique*, 13 nov. 1935.
Jausion et Vauzel. — *Presse Méd.*, 13 février 1926.
Kritschewski. — *Wien. Klin. Woch.*, 1927, 40, 1504.
Laignel Lavastine et Sterne. — *Soc. Méd. Hôp. Paris*, 6 mai 1932.
Laqueur. — *Die neueren Präparate der Akridinreihe*. Berlin, 1923.
Lemierre et Mahoudeau-Campoyer. — *Soc. Méd. Hôp. Paris*, 26 février 1932.
Levaditi et Vaisman. — *Presse Méd.*, 25 déc. 1935.
Lévy-Frankel. — *Soc. de Méd. de Paris*, 25 mars 1933.
Magdelaine et Sergent. — *Soc. Laryng. des Hôp.*, 20 avril 1931.
Mayer (F.). — *Chemie der organischen Farbstoffe*. Berlin, 1934.
Morgenroth. — *Deutsche Med. Woch.*, 1921, 47, 1317.
Nicolle et Mesnil. — *Ann. Institut Pasteur*, 1906, 20, 417.
Risler et Foveau de Courmelles. — *Rev. Path. Comp.*, juin 1930.
Seiffert. — *Klin. Woch.*, 5 août 1928.
Tanon et Cambessedès. — *Tribune Médicale*, 1932.
Tiffeneau. — *Chimiothérapie des mal. infectieuses in Progrès récents en thérapeutique*. Paris, 1926.
Wright. — *Lancet*, 4^{er} août 1932.

